

Актуальность

Таксаны и соединения платины являются широко применяемыми при лечении рака шейки матки цитостатиками. В частности, в качестве системной химиотерапии первой линии рекомендуют сочетание 75 мг/м² цисплатина и 175 мг/м² паклитаксела, что соответствует соотношению 1:2,3. Хотя в клинических испытаниях этот режим хорошо себя зарекомендовал, о его влиянии на биологию клеток рака шейки матки *in vitro* известно недостаточно.

Цель

Исследовать воздействие цисплатина и паклитаксела в соотношении доз 1:2,3 на клетки культуры HeLa.

Материалы и методы

Клетки культуры HeLa культивировали в среде DMEM (Gibco, США) с добавлением 10% FBS (HyClone, США). Клетки высаживали на 96-луночный планшет (Eppendorf, Германия) в количестве 3000 клеток в 100 мкл среды на лунку и инкубировали 24 часа при температуре 37 °С в атмосфере, содержащей 5,0% CO₂. Через 24 часа среду культивирования заменяли средой, содержащей цитостатические препараты в серии двукратных разведений в монорежиме или в сочетании: цисплатин от 0,03 до 32 мкг/мл, паклитаксел от 0,07 до 73,6 мкг/мл. Клетки инкубировали 2 часа, после чего среду заменяли средой без цитостатиков и инкубировали еще 72 часа. По окончании эксперимента определяли количество живых клеток с помощью МТТ-теста. Жизнеспособность определяли как количество живых клеток в процентах от контроля без добавления цитостатиков.

Список литературы

Rosen V.M., Guerra I., McCormack M. et al. Systematic Review and Network Meta-Analysis of Bevacizumab Plus First-Line Topotecan-Paclitaxel or Cisplatin-Paclitaxel Versus Non-Bevacizumab-Containing Therapies in Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer // J Gynecol Cancer. 2017. Jul. Vol. 27 (6). P. 1237–1246. DOI: 10.1097/IGC.0000000000001000. PMID: 28448304; PMCID: PMC5499964.

Результаты

Сочетание цисплатина с паклитакселом продемонстрировало достоверно большую эффективность, чем чистый цисплатин, в диапазоне концентраций от 0,03 до 8 мкг/мл в пересчете на чистый цисплатин. Разница между средними значениями жизнеспособности для каждой концентрации была достоверно значима на уровне $\alpha = 0,05$ ($df = 14$). Уменьшение жизнеспособности особенно драматично при нетоксичных концентрациях цисплатина (0,03–0,5 мкг/мл) и составляет около 60% на всем диапазоне концентраций, однако при переходе к токсичным концентрациям цисплатина (0,5–32 мкг/мл) разница в жизнеспособности клеток HeLa между чистым цисплатином и сочетанием его с паклитакселом линейно уменьшается с нарастанием концентрации цисплатина, становясь несущественной в диапазоне 8–32 мкг/мл в пересчете на цисплатин. Однако при сопоставлении кривых доза–эффект для чистого паклитаксела и его сочетания с цисплатином мы видим существенное снижение цитотоксической активности по сравнению с чистым паклитакселом. Разница в жизнеспособности клеток достигает максимума и равняется 45% при концентрации паклитаксела в смеси 2,3 мкг/мл.

Выводы

Сочетанное применение цисплатина и паклитаксела в соотношении доз 1:2,3 на культуре HeLa обладает большей цитотоксической активностью по сравнению с чистым цисплатином. Однако по сравнению с чистым паклитакселом эффективность его сочетания с цисплатином существенно ниже, что говорит об антагонизме двух веществ.

Опыт HRD-тестирования у пациенток с распространенной серозной карциномой яичников в Республике Башкортостан

Авторы

Меньшиков Константин Викторович, kmenshikov80@bk.ru, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, ГАУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава РБ, Уфа

Султанбаев Александр Валерьевич, rkodrb@yandex.ru, ГАУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава РБ, Уфа

Фатихова Альфия Азатовна, a.fatikhova@inbox.ru, ГАУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава РБ, Уфа

Мусин Шамиль Исмагилович, musin_shamil@mail.ru, ГАУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава РБ, Уфа

Султанбаева Надежда Ивановна, nd.sultan@rambler.ru, ГАУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава РБ, Уфа

Измайлов Адель Альбертович, izmailov75@mail.ru, ГАУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава РБ, Уфа

Меньшикова Ирина Асхатовна, i-menshikova@bk.ru, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа

Липатов Данила Олегович, lipatov911@gmail.com, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа

Ключевые слова:

рак яичников, мутации в генах HRD, национальные особенности, BRCA1, BRCA2

Актуальность

Одна из рассматриваемых причин развития рака яичников — мутации в генах репарации. При лечении злокачественных новообразований необходимо учитывать наличие герминальных или соматических мутаций в генах репарации, что служит основанием для назначения PARP-ингибиторов. Данные о наличии герминальных мутаций в системе генов репарации являются основанием для проведения скрининговых мероприятий среди здоровых носителей.

Цель

Определение спектра и частоты мутаций в генах HRD при первичной серозной карциноме яичников методом NGS в многонациональном регионе Российской Федерации.

Материалы и методы

Спектр и частота мутаций в генах HRD у больных раком яичников были определены методом NGS. В период с 2021 по 2022 г. на HRD-тестирование было направлено 26 образцов биоматериала пациенток. Материалом для исследования служили биоптат опухоли в виде архивного парафинового блока. С учетом национальных особенностей населения Республики Башкортостан тестирование проводилось методом NGS.

Результаты

Исследован материал 26 пациенток с серозной карциномой яичников. Все пациентки были первичными, до проведения какого-либо лечения. Средний

возраст составил 56,4 года. Все пациентки имели первичную серозную карциному яичников стадии III–IV по FIGO. При исследовании материала выявлено наличие мутаций в гене BRCA1 в 5 (19,2%) случаях, BRCA2 — в 3 (11,5%), RAD50 — в 1 (3,8%) случае. Суммарно у первичных пациенток в 34,5% случаев выявлены мутации в генах репарации ДНК. В 4 случаях мутации выявлены у пациенток татарской национальности, в 4 — славянской, в 2 — башкирской. Самым частым вариантом мутации в гене BRCA1 был вариант NM_007294.4:exon20:c.5266dup:p.(Q1756Pfs*74) — 3 случая, реже встречался вариант NM_007294.4:exon15:c.4675G>A:p.(E1559K), в гене BRCA2 — NM000059.3:exon11:c.3436_3455del:p.(E1146Kfc*5):p.(Glu1146LysfsTer5).

Выводы

Исследование методом NGS позволило повысить эффективность выявления наследственного рака яичников. Отмечено наличие территориальной особенности встречаемости в Республике Башкортостан высокопенетрантных мутаций в генах BRCA1, BRCA 2, а также мутаций в гене RAD50. Результаты позволяют рассмотреть необходимым более широкий охват тестирования методом NGS пациенток с диагнозом «рак яичников» с целью оптимизации терапии и скрининга здоровых носителей мутаций. По данным проведенного исследования частота выявления мутаций методом NGS значительно превышает частоту выявления методом ПЦР. Этот факт характерен для регионов со смешанным национальным составом.

Список литературы

1. Frey M.K., Pothuri B. Homologous recombination deficiency (HRD) testing in ovarian cancer clinical practice: a review of the literature // *Gynecol Oncol Res Pract.* 2017. Feb 22. Vol. 4. P. 4. DOI: 10.1186/s40661-017-0039-8.
2. Sultanbaev A.V., Menshikov K., Nasretdinov A. et al. Local features of germinal mutations incidence in cancer patients in the Republic of Bashkortostan // *Annals of Oncology.* 2021. T. 32. № S6. С. S1367. 10.1016/j.annonc.2021.08.2066.
3. Sultanbaev A.V., Lipatov O., Sultanbaeva N. et al. Germinal mutations landscape, which is responsible for cancer predisposition in multinational Republic of Bashkortostan // *Journal of Clinical Oncology.* 2021. Vol. 39 (15_suppl). P. e22504–e22504. 10.1200/jco.2021.39.15_suppl.e22504.
4. Risch H.A., McLaughlin J.R., Cole D.E. et al. Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kincohort study in Ontario, Canada // *J Natl Cancer Inst.* 2006. Vol. 98. P. 1694–1706.
5. Cunningham J.M., Cicek M.S., Larson N.B. et al. Clinical characteristics of ovarian cancer classified by BRCA1, BRCA2, and RAD51C status // *Sci Rep.* 2014. Vol. 4. P. 4026.

Опыт применения ингибиторов PARP в режиме Re-Challenge

Авторы

Насретдинов Айнур Фанутович, ainur_doc@mail.ru, ГАУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения РБ, Уфа

Султанбаев Айнур Фанутович, rkodrb@yandex.ru, ГАУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения РБ, Уфа

Меньшиков Константин Викторович, kmenshikov80@bk.ru, ГАУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения РБ, Уфа

Мусин Шамиль Исмаилович, musin_shamil@mail.ru, ГАУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения РБ, Уфа

Измайлов Адель Альбертович, izmailov75@mail.ru, ГАУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения РБ, Уфа

Султанбаева Надежда Ивановна, nd.sultan@rambler.ru, ГАУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения РБ, Уфа

Аюпов Рустем Талгатович, ru2003@bk.ru, ГАУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения РБ, Уфа

Серебренников Григорий Андреевич, g.serebrennikov@mail.ru, ГАУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения РБ, Уфа

Липатов Олег Николаевич, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа

Ключевые слова:

BRCA, олапариб, рак яичников, PARP- ингибиторы, Re-Challenge

Актуальность

PARP-ингибиторы демонстрируют обнадеживающие результаты при лечении пациенток с BRCA-ассоциированными опухолями. Выявление злокачественных новообразований, ассоциированных с мутациями в генах репарации, ведет к расширению показаний к применению PARP-ингибиторов. Назначение PARP-ингибиторов улучшили результаты лечения по сравнению со стандартной терапией. Все это делает олапариб значимой опцией в планировании тактики лечения данной категории пациенток. Накопление клинического опыта по лечению пациенток ингибиторами PARP позволит расширить возможность использования различных подходов в терапии.

Цель

Оценка эффективности PARP-ингибиторов в режиме Re-Challenge на примере олапариба.

Материалы и методы

В ГАУЗ РКОД Минздрава РБ зарегистрировано 79 пациенток, получающих олапариб по поводу злокачественных новообразований яичников или фаллопиевых труб; 11 пациенток получали олапариб в режиме Re-Challenge. Мутации в генах репарации определялись в крови и опухолевой ткани методом ПЦР (полимеразно-цепная реакция), а при отсутствии мутаций исследование проводилось с использованием метода NGS (секвенирование нового поколения).

Средний возраст пациенток составил 52 года. По результатам гистологического исследования у 65 (82,3%) больных определена серозная аденокарцинома яичников, у 9 (11,4%) выявлена папиллярная аденокарцинома, у 5 (6,3%) пациенток диагностирована низкодифференцированная аденокарцинома яичников. У 78 (98,7%)

пациенток обнаружены мутации в гене BRCA, у 1 пациентки — патогенная мутация в гене RAD 50.

Результаты

Из всех представленных пациенток, спрессионированных на терапии олапарибом, 11 получили платиносодержащие противорецидивные режимы без прогрессии, с последующей Re-challenge терапией олапарибом.

Все они завершили прием олапариба ввиду повторной прогрессии с медианой ВВП 6 месяцев (95% ДИ 5–9), наилучшим ответом при этом была стабилизация заболевания. В литературе описываются случаи повторного использования PARP-ингибиторов при прогрессии на последних ранее, результаты в целом не отличаются от полученных нами данных, среди пациенток, получавших олапариб. Согласно данным литературы, ВВП была зарегистрирована на уровне 13,6 месяца, в нашем исследовании максимальное ВВП — на уровне 14 месяцев.

Выводы

Применяемый в основном в терапии поддержки олапариб помогает добиваться стойкой ремиссии, что отражается и в реальной клинической практике. В настоящее время, расширяя опыт применения PARP-ингибиторов в различных нозологиях, мы предоставляем пациенткам все оптимальные варианты лечения. Олапариб обладает удовлетворительным спектром токсичности, позволяя пациенткам вести комфортную жизнь на фоне терапии. Необходимо провести больше исследований в области повторного назначения олапариба при прогрессии в ранних линиях, выделив подгруппы, для которых режим Re-Challenge будет обладать лучшим эффектом.